

氏 名	雨 貝 孝 あま がい たかし
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	論 理 博 第 645 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Studies on the termination of immunological tolerance by X-ray irradiation (免疫トレランスのX線による終結に関する研究)

論文調査委員 (主 査) 教授 加藤幹太 教授 米田満樹 教授 日高敏隆

### 論 文 内 容 の 要 旨

申請者の研究は、胸腺におけるT細胞の分化と抗原感受性について、いろいろな角度から詳細に追究したものであり、特にトレランスがX線の照射によって消失すること、及びT前駆細胞は抗原特異性を感じ得ないことを明らかにしている。

胸腺細胞は、骨髄から移動してきた幹細胞が胸腺上皮細胞の影響下で分化したものであり、成熟T細胞からT前駆細胞までの種々の分化段階のものを含んでいる。マウスに近致死線量のX線を照射すると、胸腺は数日以内に極度に退縮するが、その後二相性の回復が起こることはよく知られている。申請者はこの問題を詳しく調べて次のことを明らかにした。すなわち、第1期の回復は照射後約2週をピークとしてその後重量および細胞数はともに減少し、4週後には回復以前と同等の退縮状態になる。続いて第2期の回復が起り、照射後約6～7週には非照射の胸腺に相当する重量と細胞数をもつようになる。第1期の回復は胸腺の放射線抵抗性の前駆細胞の増殖分化によること、その後の退縮は成熟T細胞が胸腺から全身の循環プールへ放出されたことによること、第2期の回復は骨髄から移動してきた幹細胞の増殖によることは、他の研究者によっても指摘されていたが、申請者はこれを証明している。

胸腺の放射線障害からの回復は、上述のように直接的な前駆細胞および幹細胞からの分化を再現しているもので、T細胞の分化過程の研究に都合がよい。免疫トレランスは、抗原がリンパ球の抗原受容体に直接結合し、T細胞及びB細胞を抗原特異的に不活化したときに成立する。申請者は、ウシγグロブリン(BGG)液を超遠心した上清部分の単分子状溶液をマウスに静脈注射することによって、末梢組織のみならず胸腺T細胞にもトレランスを誘導させた。この細胞のトレランスは500RのX線照射によって消失した。すなわち、BGGに対して反応し得るT細胞を欠く胸腺T細胞群をX線によって死滅させると、放射線抵抗性の前駆細胞からT細胞の再生が促進され、このときにBGG反応性の細胞も新たに生じてくるためにトレランスが終結すると考えられる。このことはまた胸腺におけるT前駆細胞は、トレランス誘導に用いた溶液状のBGGによって障害を受けないこと、すなわち抗原認知機構の分化程度が低いことを示している。

申請者はこのほかに、T細胞特異抗原 (Thy 1 抗原) のX線障害回復期における消長や、ヘルパーT細胞へ直ちに分化し得る状態までの分化段階についても研究しており、それらの結果は上述の考察を支持するものであった。

参考論文3篇はいずれも主論文の研究の前駆的なものであり、免疫生物学に寄与するところが大きい。

### 論文審査の結果の要旨

免疫機構は一般に異物抗原に対して免疫応答を示すが、抗原がマクロファージ (大食細胞) に捕囚されにくい場合には、抗原はリンパ球の抗原受容体に直接に結合してT細胞及びB細胞を抗原特異的に不活性化し、いわゆる免疫トレランスが成立する。マウスに近致死線量のX線を照射すると、胸腺は数日以内に極度に退縮するが、その後二相性の回復が起こることはよく知られている。この胸腺の放射線障害からの回復においては、第1期はT細胞の直接の前駆細胞から、第2期は幹細胞からの分化を再現するので、T細胞の分化過程の研究には適切な実験システムと考えられる。

申請者は主論文において、胸腺におけるT細胞の分化と抗原感受性について詳細な研究を行なって多くの示唆に富む結果を得た。抗原としてはウシγグロブリン (BGG) を用いているが、この水溶液を超遠心して上清部分の単分子状溶液をマウスに静注した。これによって末梢組織だけでなく胸腺T細胞にもトレランスを誘導できる。このT細胞のトレランスは、500 R のX線照射によって消失すること、すなわち、BGG に対して反応し得るT細胞を欠く胸腺T細胞群をX線で死滅させてしまうことによって、放射線抵抗性の前駆細胞からT細胞の再生を促すと、BGG 反応性細胞も新たに生じてくることを見出した。またこのことは、胸腺におけるT前駆細胞はトレランス誘導に用いられた溶液状の BGG によって障害を受けないこと、すなわち抗原認知機構の分化の程度が低いことを示している。

クローン選択説によれば、動物が自己体に対して免疫応答を示さないのは、T細胞もB細胞も未熟な状態では抗原に過敏であるために、胎生期あるいは出生直後に遭遇した自己抗原に対して容易にトレランスになることによると主張されている。申請者の実験系では、第1期の回復初期のT細胞は抗原認知は可能であっても未だヘルパーT細胞へと分化する能力を欠いていることが確められているので、この細胞は溶液状 BGG に対して成熟したT細胞よりも過敏であってもよいことになる。しかし申請者の実験結果はこれに対して否定的解答を与えており、未熟T細胞がトレランスになりやすいということは認められなかった。

申請者は、このほかに、胸腺のX線障害回復期におけるT細胞特異抗原 (Thy 1 抗原あるいはθ抗原) の消長、ヘルパーT細胞へ直ちに分化し得る状態までの分化段階についても研究し、重要な知見を得ている。

また、参考論文はいずれも申請者が免疫生物学の分野において豊富な知識とすぐれた研究能力を持っていることを示している。

よって、本論文は理学博士の学位論文として価値があるものと認める。